



Doença Arterial Periférica na Mulher

Ana Sofia de Sousa Ribeiro

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

2017

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2016/2017

Doença Arterial Periférica na Mulher

AUTOR

Nome: Ana Sofia de Sousa Ribeiro

Estudante 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina – ICBAS-UP

Nº de Aluno: 201303119

Correio eletrónico: anasofia.ribeiro_@live.com.pt

ORIENTADOR

Nome Completo: Ivone Fernandes Santos da Silva

Grau Académico: Professora Associada Convidada do ICBAS-UP

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduada

FILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Agradecimentos

À Professora Dra. Ivone Silva, minha orientadora, pela disponibilidade em aceitar a orientação desta revisão bibliográfica e por todo o apoio na sua realização.

Resumo

Introdução: A doença arterial periférica é uma das manifestações da aterosclerose sistêmica. Estima-se que 27 milhões de pessoas na Europa e nos Estados Unidos sofram desta patologia, tornando-se num importante problema socioeconómico nos países ocidentais. Embora a prevalência entre homens e mulheres seja semelhante, após os 65 anos, a mulher exhibe maior taxa de amputação e uma menor taxa de procedimentos de revascularização realizados.

Objetivo: A presente dissertação tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a doença arterial periférica na mulher.

Metodologia: Esta dissertação consistirá numa revisão bibliográfica, segundo as diretrizes propostas na declaração PRISMA na MEDLINE (PubMed) e na plataforma Thomson Reuters Web of Knowledge. Foram pesquisados artigos publicados desde 2002, com a última pesquisa realizada em Abril de 2017.

Desenvolvimento: Os seus fatores de risco cardiovasculares são semelhantes aos da doença aterosclerótica noutros territórios vasculares, pelo que a sua existência é um importante preditivo de morbi-mortalidade cardiovascular. A mulher tem ainda outros fatores agravantes que influenciam a génese desta doença, nomeadamente a menopausa, a contraceção oral, a terapia de substituição hormonal e a gravidez.

Antigamente defendia-se que esta doença era mais frequente nos homens, no entanto esta informação era apenas fundamentada em estudos com base em sintomas. Estudos contemporâneos demonstraram que a prevalência é semelhante em ambos os géneros, ou até mesmo mais elevada nas mulheres. No sexo feminino, esta doença apresenta-se habitualmente assintomática, pouco exuberante ou com sintomatologia atípica, atrasando por isso o diagnóstico, sendo normalmente detetada em estadios mais avançados ou já em isquemia crítica. Adicionalmente, as mulheres têm pior qualidade de vida, mais complicações pós-revascularização, maior probabilidade de amputação e maior taxa de mortalidade.

Conclusão: Esta patologia continua a ser sub-diagnosticada na mulher, impedindo a intervenção precoce na história natural da doença. Idealmente seria uma maior inclusão de mulheres em estudos vasculares prospetivos.

Palavras-Chave: Doença Arterial Periférica; Mulher; Aterosclerose; Sexo Feminino; Índice Tornozelo-Braço.

Abstract

Introduction: Peripheral arterial disease is a manifestation of systemic atherosclerosis. It is estimated that 27 million people in Europe and the United States suffer from this pathology, being an important socio-economic burden in Western countries. Despite the comparable prevalence of this disease among men and women over 65 years-old, females exhibit the highest rate of amputation and the lowest frequency of revascularization procedures.

Objective: This dissertation aims to do a literature review on peripheral arterial disease in women

Methods: This dissertation will consist of a literature review, secondly as guidelines proposed in the PRISMA statement in MEDLINE (PubMed) and in the Thomson Reuters Web of Knowledge platform. Articles searched from 2002 on, with a last survey conducted in April 2017.

Development: The risk factors for this chronic disease are similar to those of the atherosclerotic disease in others vascular territories, so its existence is an important predictive of cardiovascular morbimortality. Women also have factors that influence the genesis of this disease, such as menopause, oral contraception, hormone replacement therapy and pregnancy.

It was once argued that peripheral arterial disease was more common in men, but this information was fundamentally based on symptom-based studies. Contemporary studies have shown that the prevalence is similar in both genders, or even higher in women. It is observed that the female sex presents more commonly without symptoms or with atypical symptomatology, thus delaying the diagnosis, being usually detected in more advanced stages or in critical limb ischemia. In addition, women exhibit poorer quality of life, more post-revascularization complications, greater likelihood of amputation, and higher mortality rates.

Conclusion: Subclinical disease continues to be undervalued in women, preventing early intervention in the natural history of the disease. In addition, greater representativeness of women in future prospective studies is essential.

Key-Words: Peripheral Arterial Disease; Women; Atherosclerosis; Female Sex; Ankle-Brachial Index

Lista de Abreviaturas

Angio- RMN – Angiografia por Ressonância Magnética

Angio-TAC – Angiografia por Tomografia Computadorizada

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CI – Claudicação Intermitente

CV – Cardiovascular

DAP – Doença Arterial Periférica

DM – Diabetes *Mellitus*

DRC – Doença Renal Crônica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

FRCV – Fator de Risco Cardiovascular

HbA1c – Hemoglobina Glicosilada

HDL – *High Density Lipoprotein*

HTA – Hipertensão Arterial

IC – Intervalo de Confiança

IECA – Inibidor da Enzima Conversora Angiotensina

ITB – Índice Tornozelo-Braço

LDL – *Low Density Lipoprotein*

Lp(a) – Lipoproteína a

OR – Odds Ratio

PAD – Peripheral Arterial Disease

PCR – Proteína C Reativa

TA – Tensão Arterial

TASC – *The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease*

TSH – Terapia de Substituição Hormonal

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação de Fontaine

Tabela 2: Classificação de Rutherford

Lista de Figuras

Figura 1: Prevalência estimada de DAP, gênero-específica por idade.

Índice

Introdução.....	10
Metodologia.....	11
Doença Arterial Periférica	12
Doença Aterosclerótica na Mulher.....	12
Epidemiologia e Prevalência	13
Fatores de Risco.....	14
Idade.....	14
Hábitos Tabágicos.....	15
Insulinorresistência e Diabetes <i>Mellitus</i> (DM).....	15
Hipertensão Arterial (HTA).....	16
Dislipidemia	16
Menopausa	17
Terapia de Substituição Hormonal (TSH).....	17
Contraceptivos Orais (CO).....	17
Gravidez.....	18
Inflamação	18
Depressão	18
Manifestações Clínicas.....	19
Diagnósticos Diferenciais	21
Exames Auxiliares de Diagnóstico	21
Tratamentos	23
Modificações do Estilo de Vida	23
Controle de FRCV	24
Tratamento Médico	26
Tratamento Cirúrgico	28
Amputação.....	31
Prognóstico e Qualidade de Vida	31
Conclusão	32

Introdução

As doenças cardiovasculares surgem como a principal causa de morte a nível mundial. O estudo Global Burden of Disease de 2013 estima que as doenças cardiovasculares causaram 17,3 milhões de mortes globalmente, representando 31,5% de todas as mortes¹.

A doença arterial periférica (DAP) é uma manifestação da aterosclerose sistêmica que afeta 12-20% dos homens e mulheres com idade superior a 55-65 anos². Calcula-se que cerca de 27 milhões de pessoas na Europa e nos Estados Unidos sofram desta patologia, sendo um problema socioeconómico de elevado relevo nos países ocidentais. A prevalência total da doença com base em testes objetivos foi avaliada em vários estudos epidemiológicos e está na faixa de 3% a 10%, aumentando para 15% a 20% em pessoas com mais de 70 anos³.

Embora a prevalência de DAP entre homens e mulheres se torne praticamente equivalente após os 65 anos⁴, as mulheres demonstraram ter uma maior taxa de amputação e um menor número total de procedimentos de revascularização dos membros inferiores para DAP sintomática⁵.

Desta forma, a presente revisão bibliográfica terá como objetivo estudar os desafios associados a DAP no sexo feminino. Descreveremos as variáveis género-específicas que possam explicar o atraso no diagnóstico e o pior desfecho para a mulher.

Metodologia

Foi realizada extensa revisão da literatura, de acordo com as diretrizes propostas na declaração PRISMA na MEDLINE (PubMed) e na plataforma Thomson Reuters Web of Knowledge. Foram pesquisados artigos publicados em revistas com revisão por pares desde 2002, com a última pesquisa realizada em Abril de 2017 e publicados em inglês e português.

Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: Doença Arterial Periférica (*Peripheral Arterial Disease*); mulher (*woman*); mulheres (*women*); aterosclerose (*atherosclerosis*); gênero (*gender*); Índice Tornozelo-Braço (*Ankle-Brachial Index*). As referências dos artigos selecionados também foram revistas a fim de identificar estudos não encontrados na base de dados usada.

Foram utilizadas as seguintes características e critérios: as coortes de pacientes com DAP que incluíram mulheres e descrição detalhada dos métodos estatísticos utilizados para concluir.

Para a identificação de estudos, o processo incluiu as seguintes etapas: triagem dos registos identificados em bancos de dados; Exame de estudos potencialmente relevantes; Aplicação dos critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos incluídos. Os estudos foram selecionados de forma independente, padronizada, não cega, pelo primeiro autor da Tese que avaliou a elegibilidade e o Orientador validou a escolha.

Para além disso, o livro *Women and Cardiovascular Disease* também foi consultado.

Doença Arterial Periférica

A Doença Arterial Periférica (DAP) é uma manifestação de um processo aterosclerótico sistêmico^{3,6,7}. Surge quando as lesões ateroscleróticas provocam a estenose e/ou oclusão de uma ou mais artérias periféricas^{3,6,8}, potenciando um desequilíbrio entre a oxigenação tecidual e as necessidades metabólicas musculares^{3,9}. A DAP é considerada uma causa *major* de limitação funcional¹⁰⁻¹⁴, de ulceração¹² e de amputação do membro inferior¹¹⁻¹⁶. Como esta doença pode englobar todos os leitos arteriais¹⁷⁻¹⁹, e dado que apresenta fatores de risco em comum com outras doenças cardio e cerebrovasculares, tais como coronariopatia e doença carotídea, é comum a sua coexistência^{6,10,14}. Do mesmo modo, a doença renal crónica (DRC) também é comum em doentes com DAP^{3,20}. Desta forma, a presença de DAP serve como marcador de um processo aterosclerótico generalizado subjacente⁶, sendo considerada um forte preditivo de mortalidade e morbilidade cardiovascular (CV)^{6,7,13,21,22}.

De forma semelhante, doentes com patologia CV conhecida, deveriam ser sinalizadas para rastreio de DAP, com o intuito de se realizar o diagnóstico precoce e consequentemente, impedir a evolução natural da doença. Contudo, o rastreio desta patologia no sexo feminino, baseado na presença de doenças CV coexistente, é ainda pouco significativo¹⁰.

Doença Aterosclerótica na Mulher

Existem diferenças género-específicas na doença aterosclerótica, surgindo vários mecanismos que parecem influenciar a desigualdade de apresentação entre os sexos; tais como:

(1) Diferenças Estruturais no Sistema Cardiovascular: na mulher o coração é mais pequeno e os seus vasos sanguíneos são de menor diâmetro quando comparados com os dos homens²³;

(2) Diferenças Hormonais: as hormonas femininas, como o estrogénio e a progesterona, parecem ser responsáveis pela génese de vasos de menor calibre, enquanto que níveis elevados de testosterona promovem a formação de artérias maiores. Adicionalmente, os níveis mais elevados de estrogénios e progesterona com níveis reduzidos de testosterona, frequentemente observados nas mulheres pré-

menopáusicas, parecem ter um impacto benéfico significativo nas manifestações e progressão da doença arterial aterosclerótica²³;

(3) Diferenças entre as Placas Ateroscleróticas: estas parecem diferir biologicamente entre os sexos²³⁻²⁵. Na realidade, no sexo masculino são mais duras e calcificadas e no sexo feminino são aparentemente menos duras, com menor calcificação, mais frágeis e com risco acrescido de rutura. Para além disso, os vasos mais pequenos são mais propensos a formar placas instáveis e suscetíveis à rutura²³.

O menor diâmetro das artérias poderá condicionar a abordagem terapêutica, criando desafios técnicos acrescidos quer no tratamento cirúrgico convencional, quer no endovascular²³.

Epidemiologia e Prevalência

Dado que a DAP está relacionada com a idade e a população mundial está a envelhecer, é esperado que a sua prevalência aumente num futuro próximo¹⁰. Na realidade, entre o ano 2000 e o de 2010 a prevalência de DAP aumentou cerca de 23,5% globalmente, acompanhando, assim, o envelhecimento mundial²⁶.

Num estudo baseado na população alemã, Kröger et al. (2009)²⁷ observaram que a DAP periférica é mais comum em mulheres e homens com menores níveis socioeconómicos, verificando que esta foi maioritariamente influenciada pelos hábitos tabágicos, Diabetes *Mellitus* (DM) e obesidade. Efetivamente, estas doenças crónicas são influenciadas pelos hábitos alimentares e inatividade física e não por fatores conhecidos de carácter hereditário, sugerindo que a disparidade nos fatores de risco está mais fortemente relacionada com determinantes sociais²⁸.

Segundo a revisão sistemática de Fowkes et al. (2013)²⁶, a prevalência de DAP é semelhante em ambos os sexos nos países desenvolvidos e maior nas mulheres até aos 85-89 anos de idade nos países subdesenvolvidos. Comparando os países desenvolvidos com os em via de desenvolvimento, a prevalência de DAP nas mulheres é maior até aos 60-64 anos nos países subdesenvolvidos; mas, após esta idade, a DAP é mais frequente nos países desenvolvidos²⁶. Já no sexo masculino a prevalência é geralmente maior nos países desenvolvidos do que nos subdesenvolvidos²⁶. Em 2010, 69,7% de DAP estava concentrada em países menos desenvolvidos²⁶.

Estudos anteriores referem que a DAP era mais comum no sexo masculino, todavia estes eram baseados em sintomas¹⁰. Contudo, hoje em dia, sabe-se que a maioria dos doentes com DAP são assintomáticos¹⁵, de tal modo que, estudos mais recentes verificaram que a prevalência de DAP é semelhante entre os sexos^{9,14}, ou mesmo superior no sexo feminino^{9,10}. De facto, Hirsh et al. (2012)²⁹, numa análise aos dados do censo Norte-Americano de 2010, verificaram que o sexo feminino era mais afetado pela DAP, que o sexo masculino com idade igual ou superior a 40 anos (Figura 1). De acordo com Vavra & Kibbe (2009)⁸, a prevalência média de DAP é de 15,6% nas mulheres e

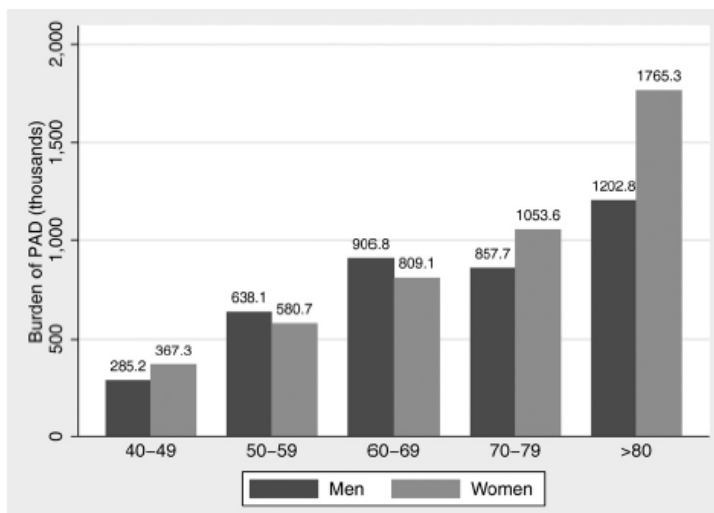


Figura 1: Prevalência estimada de DAP, género-específica por idade. Adaptado de "A Call To Action: Women and Peripheral Artery Disease"²⁹.

13,4% nos homens. Pelo contrário, no Heart and Soul Study³⁰, que envolveu 1024 doentes com coronariopatia estável (apenas 18% do sexo feminino), 11% das mulheres e 13% dos homens apresentaram DAP.

Fatores de Risco

Os fatores de risco CV (FRCV) são também fortemente associados ao desenvolvimento e a progressão da DAP¹¹. Contudo, estes fatores estão tradicionalmente mais prevalentes no sexo masculino, sugerindo que fatores de risco alternativos para esta doença afetem desproporcionalmente o sexo feminino¹¹.

Idade

Tanto a incidência, como a prevalência de DAP, aumentam com a idade^{3,8} em ambos os sexos^{15,29}. Segundo Fowkes et al.(2013)²⁶, a DAP afecta uma em cada dez pessoas aos 70 anos de idade e uma em cada seis pessoas com idade superior a 80 anos. De facto, a prevalência da Claudicação Intermittente (CI) é aproximadamente de 3% em indivíduos com 40 anos e aumenta para 6% em indivíduos com mais de 60 anos³; contudo a DAP subclínica continua a ser subvalorizada.

Hábitos Tabágicos

O tabagismo desencadeia uma resposta inflamatória e lesão no endotélio vascular, desempenhando um papel importante na gênese da placa aterosclerótica²³, de tal forma que, é considerado um fator de risco *major* para o desenvolvimento de DAP³¹ e é considerado o principal fator de risco modificável desta patologia³². Esta relação é conhecida desde 1911, quando Erb demonstrou que a claudicação intermitente era três vezes mais comum em fumadores³. Sugeriu-se que a associação entre os hábitos tabágicos e a DAP é mais significativa que a do tabagismo com a coronariopatia³. Além disso, o diagnóstico de DAP realiza-se dez anos antes nos fumadores, em comparação com não fumadores³ e ainda se verificou que gravidade da DAP tende a aumentar proporcionalmente ao número de cigarros consumidos^{3,33}. Além disso, doentes com DAP que continuam a fumar apresentam taxas de menor patência do enxerto de *bypass* e maior risco de amputação dos membros inferiores³¹. Adicionalmente, o fumo passivo também é considerado fator de risco para DAP¹⁰. De acordo com o estudo longitudinal de He et al. (2006)³³, com 1391 mulheres e 943 homens, o risco acrescido para a gênese de DAP é mantido em ex-fumadores, mas é mínimo após 10 anos ou mais de aderirem à cessação tabágica. Adicionalmente, os hábitos tabágicos representam um risco mais elevado no desenvolvimento de placas ateroscleróticas nas mulheres, quando comparadas com os homens^{10,24,34}. Segundo Machado, Nicolau & Dias (2009)³⁵, os resultados de um estudo epidemiológico da população portuguesa realizado com uma amostra de 35229 indivíduos, demonstraram que, 11,8% das mulheres e 31% dos homens apresentavam hábitos tabágicos. Alguns estudos demonstram uma menor prevalência de tabagismo entre as mulheres com DAP, do que entre os homens^{36,37}.

Curiosamente, as mulheres com diagnóstico de DAP têm maior probabilidade de terem fumado ou de serem fumadoras, comparado com as mulheres sem DAP³⁸.

Insulinorresistência e Diabetes Mellitus (DM)

A resistência à insulina é um fator de risco para o desenvolvimento de DAP, mesmo em não-diabéticos, aumentando o risco entre 40 a 50%^{3,39}. Nos diabéticos, por cada elevação de 1% de HbA1c há um aumento de 26% de risco de desenvolver DAP³. Habitualmente em doentes com DM, o grau de severidade da DAP é acrescido pela sinergia entre o envolvimento vascular com a neuropatia periférica³. Para além disso, a CI é duas vezes mais comum em diabéticos quando comparada com não-

diabéticos. A DM também aumenta risco de amputação por isquemia, dado que é cinco a dez vezes superior em doentes diabéticos³.

Note-se que mulheres pré-menopáusicas com DM têm aproximadamente o mesmo risco que os homens diabéticos na mesma faixa etária⁴⁰, sugerindo que esta patologia diminui o efeito protetor CV atribuído às mulheres em idade fértil⁴⁰.

Hipertensão Arterial (HTA)

A HTA leva à perda de complacência arterial, à rigidez, à lesão endotelial e à inflamação. Quando não tratada ou quando subtratada, pode desencadear lesões cerebrais, renais, oftalmológicas, cardíacas, entre outras²³. A HTA é um dos fatores de risco das doenças cardiovasculares, incluindo a DAP. Contudo, o risco relativo de desenvolver DAP relacionado com a HTA é menor que o associado ao tabagismo e a DM³.

Geralmente, o risco de complicações pela HTA é maior em homens do que em mulheres. Todavia, esta disparidade diminui entre os sexos, em idades mais avançadas, principalmente, após a menopausa⁴¹. No entanto, verificou-se que o sexo masculino encontra-se mais comumente tratado com anti-hipertensores²³.

Dislipidemia

O colesterol total e LDL-colesterol são fatores de risco significativos para eventos CV em ambos os sexos, mas, para níveis séricos semelhantes, têm um impacto maior no sexo masculino. Contudo, nas mulheres, níveis menores de HDL-Colesterol e níveis elevados de triglicéridos são mais relevantes na determinação do risco CV⁴⁰. Segundo Westin et al. (2014)⁴², doentes com níveis de LDL-Colesterol acima de 130mg/dL exibem um risco acrescido para eventos cérebro e cardiovasculares e maior mortalidade, quando comparados com doentes de níveis mais baixos de LDL.

Atualmente, a Lipoproteína a [Lp(a)] é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças CV. Esta lipoproteína é produzida no fígado e é composta por moléculas de apolipoproteína A e B ligadas por pontes de dissulfeto a uma partícula de LDL, sugerindo ter propriedades aterogénicas. No estudo de Forbang et al. (2016), os níveis séricos de Lp(a) foram superiores no sexo feminino, em todos os grupos étnicos. Para além disso, valores mais elevados de Lp(a) foram associados a maior probabilidade de desenvolver DAP¹³.

Menopausa

O sexo feminino desenvolve doenças CV cerca de 10 anos mais tarde que o sexo masculino, tipicamente após a menopausa⁴⁰, sugerindo que esta tem um papel relevante no desenvolvimento da doença CV^{24,43,44}, potenciando o agravamento dos outros FRCV⁴⁰.

De facto, o perfil lipídico da mulher pós-menopáusica é mais aterogénico quando comparado com o perfil de uma mulher em estado pré-menopausico⁴⁰, dado que as mulheres em idade fértil apresentam níveis mais baixos de LDL-colesterol e níveis mais altos de HDL-Colesterol²⁴. Após a menopausa há uma elevação dos níveis séricos dos triglicéridos, colesterol total e LDL-colesterol e ainda da Lp(a), simultaneamente há uma maior tendência para a diminuição dos níveis de HDL-colesterol⁴⁰. Alguns estudos descreveram um declínio progressivo da secreção de insulina estimulada pela glicose e uma maior incidência de insulinoresistência associados a menopausa⁴⁰. Mais ainda, a menopausa favorece o ganho de peso e redistribuição de massa gorda corporal, levando que a mulher passe de uma forma ginóide a uma forma androide, que está também mais relacionada com eventos CV⁴⁰.

Terapia de Substituição Hormonal (TSH)

Em artérias saudáveis, o estrogénio impede o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. Contudo, quando a doença aterosclerótica já se encontra presente, o estrogénio eleva o risco para o desenvolvimento de eventos CV³⁷. Assim, atualmente, a TSH é considerada um fator de risco para mulheres com doença vascular¹⁰. Na realidade, tanto o estrogénio em monoterapia como em combinação com a progesterona aumentam o risco CV sem melhorar a DAP^{15,45}.

Contraceptivos Orais (CO)

O seu uso foi associado a aumento de risco para trombozes venosas e arteriais e à elevação da pressão arterial¹⁰, assim como à própria DAP³⁸. Adicionalmente, o estudo caso-controlo de 269 mulheres pós-menopáusicas, com amputação devido à DAP, em comparação com 224 mulheres com substituição articular devido à osteoartrite e 88 mulheres saudáveis, verificou um risco acrescido para o desenvolvimento de DAP, associado ao consumo de 10 anos ou mais de CO⁴⁶.

Gravidez

As complicações obstétricas podem estar associadas ao desenvolvimento de DAP^{10,47}. De acordo com Weissgerber et al. (2013)⁴⁷, mulheres com gravidez hipertensiva prévia apresentam maior probabilidade de ter DAP que mulheres com gravidez normotensiva, mesmo após se ajustar à idade, raça, altura, frequência cardíaca e FRCV. Contudo, o risco para DAP é semelhante entre nulíparas e mulheres com gravidez normotensiva anterior⁴⁷.

Inflamação

A inflamação é um fator de risco importante para DAP^{8,11}. Os doentes com DAP apresentam frequentemente níveis mais elevados de biomarcadores inflamatórios do que indivíduos sem esta patologia^{25,48}, nomeadamente a elevação de Proteína C Reativa (PCR) e da proteína amiloide A sérica, podendo traduzir inflamação da parede arterial⁴⁸. No estudo de Hiramoto et al. (2014)¹¹ verificou-se que elevados níveis de PCR estão associados a menores valores de ITB, para ambos os sexos. Contudo, os marcadores de inflamação e de *stress* oxidativo parecem ser diferentes para ambos os sexos^{7,14}. Na realidade, o sexo feminino apresenta níveis basais mais elevados de PCR^{11,49} e de fibrinogénio que os homens⁴⁹. Vários estudos, tais como o de Owens et al (2007), sugerem que os níveis pré-operatórios de PCR são preditivos de desfechos adversos após procedimentos vasculares^{25,49}. Além disso, alguns estudos também demonstraram uma associação positiva entre os níveis plasmáticos de fibrinogénio e posterior estenose e oclusão do enxerto⁴⁹. No estudo prospetivo de Hiramoto et al. (2012)⁴⁹, níveis basais elevados de PCR e de fibrinogénio foram associados à falência do enxerto em mulheres, mas não em homens.

Depressão

Apesar da patologia depressiva não ser considerada um fator de risco para DAP, é um fator de atraso no diagnóstico, piorando o prognóstico, podendo mesmo influenciar a eficácia do tratamento¹⁰. A co-existência entre DAP e depressão é mais comum no sexo feminino¹⁰, sendo que, as mulheres com DAP apresentam maior prevalência de depressão do que as sem DAP³⁰.

Manifestações Clínicas

Os sintomas mais associados a DAP são a Claudicação Intermitente (CI), dor dos membros inferiores em repouso, perda de tecido ou necrose¹⁵. Contudo, é importante referir que a DAP subclínica também existe, e designa-se como a existência de um Índice Tornozelo-Braço (ITB) anormal, sem sintomatologia associada^{32,50}.

Dos doentes com DAP, apenas 10% irá apresentar CI¹⁸, o sintoma mais característico de DAP^{3,17,29}, 50% dos doentes terá um quadro clínico atípico e os restantes 40% serão assintomáticos¹⁸.

A CI é diagnosticada como dor nos membros inferiores, desencadeada pela atividade física em particular a caminhada, que alivia com o repouso^{3,8}. Além disso, doentes com DAP também tendem a descrever fadiga muscular e câibras que, semelhantemente a CI, surgem com o exercício físico e melhoram com o repouso³. Os sintomas são localizados mais vulgarmente na região gemelar, mas também são comuns ao nível da coxa e dos glúteos^{3,9}. É de salientar que, o quadro clínico irá depender em grande parte do nível de atividade física do doente³, uma vez que, durante o exercício, o aumento do fluxo sanguíneo muscular irá ser limitado pelas lesões ateroscleróticas presentes nos leitos arteriais que irrigam os músculos dos membros inferiores. O exercício físico é necessário para que se verifique a CI, sendo que, em repouso, o fluxo sanguíneo é o adequado para a inatividade, aliviando a dor³.

Comparativamente aos homens, as mulheres apresentam-se mais frequentemente com sintomatologia atípica^{7,10,21}, ou até mesmo, completamente assintomáticas^{7,10,21,51}. De facto, num estudo populacional com 5080 suecos de ambos os sexos, entre os 60 e os 90 anos de idade, a DAP assintomática foi mais comum no género feminino que no masculino (12,6% versus 9,4%, $p=0,03$)⁵¹. Também no estudo Health ABC⁵⁰, verificou-se que a DAP subclínica é mais frequente no sexo feminino, o que pode explicar o diagnóstico mais tardio na mulher, tipicamente 3 a 4 anos mais tarde que no homem, e consequentemente, com uma apresentação mais severa e avançada da doença¹⁵.

Dos doentes com DAP, cerca de 1 a 2%^{12,18}, irá progredir para isquemia crítica^{12,15,18}, com tradução clínica de dor em repouso, ulceração ou gangrena do membro inferior^{12,42,52}. A dor em repouso é habitualmente noturna, quando o doente está em decúbito, e alivia com a pendência dos membros inferiores³, processo explicado em parte pelo favorecimento da irrigação muscular pela gravidade³. Assim

sendo, muitos doentes dormem com o membro isquémico pendente da cama ou num cadeirão. Saliente-se que, a dor também é agravada pela elevação dos membros inferiores e pelo frio³.

Em comparação com os homens, as mulheres quando desenvolvem sintomatologia dos membros inferiores, exibem mais frequentemente doença avançada^{12,29,45,53} ou já isquemia crítica^{12,45,54}, podendo dever-se à menor atividade física do sexo feminino.

Doentes com CI apresentam-se na Classe II, na classificação de Fontaine (tabela 1) e na Grau I, na classificação de Rutherford (tabela 2)⁸. Por outro lado, doentes com Isquemia crítica são incluídos nas Classes III ou IV de Fontaine e nos Graus II e III (categorias 4-6) de Rutherford⁸.

Tabela 1: Classificação de Fontaine ³		Tabela 2: Classificação de Rutherford ³		
Grau	Apresentação do Doente	Grau	Categoria	Apresentação do Doente
I	Assintomática	0	0	Assintomática
II	Claudicação Intermitente	I	1	Claudicação Ligeira
IIa	Dor após caminhar mais de 200 metros	I	2	Claudicação Moderada
IIb	Dor a caminhar menos de 200 metros	I	3	Claudicação Severa
III	Dor em repouso ou noturna	II	4	Dor Isquémica em Repouso
IV	Necrose ou Gangrena	II	5	Perda <i>minor</i> de tecido
		III	6	Perda <i>major</i> de tecido

No exame físico, os membros inferiores devem ser inspecionados na totalidade, incluindo os espaços interdigitais³. Deve-se pesquisar também por sinais de rarefação pilosa, atrofia muscular, unhas espessadas, tecidos necróticos¹⁵ e por hiperemia na posição pendente (sinal da peúga de cardeal)³. A palpação dos pulsos dos membros inferiores é obrigatória³.

As úlceras arteriais podem ocorrer em diversos locais, mas são frequentemente localizadas ao nível dos dedos dos pés ou em locais de pressão, sendo, por norma, dolorosas, de base pálida e secas³.

Diagnósticos Diferenciais

Apesar da CI ser o sintoma clássico desta patologia, nem sempre a sua presença significa DAP³. De tal forma que, outras entidades devem ser descartadas¹⁰. A hérnia discal lombar, ciatalgia, radiculopatia ou neuropatia são considerados diagnósticos diferenciais de CI¹⁸. Na isquemia crítica deve-se fazer a exclusão de compressão de raiz nervosa, doença de Buerger, gota, arterite reumatoide, neuropatia diabética e outras neuropatias periféricas, como défice de vitamina B12, entre outras³. Note-se, que devido a alta prevalência de doenças osteoarticulares no sexo feminino, é importante fazer o correto diagnóstico diferencial¹⁰.

Exames Auxiliares de Diagnóstico

Diversos meios auxiliares de diagnóstico podem ser usados na investigação de DAP, tais como: o Índice Tornozelo-Braço (ITB)^{3,12,29}, eco-doppler, angiografia, angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC) e angiografia por ressonância magnética (Angio-RMN)¹².

É essencial lembrar que o risco de mortalidade associado a DAP sintomática ou assintomática é semelhante⁷. Desta forma, a TASC³ recomenda o ITB seja avaliado em todos os doentes com: sintomatologia dos membros inferiores após a atividade física; doentes com idade compreendida entre os 50-69 anos e FRCV, principalmente DM e tabagismo; todos os doentes com idade superior a 70 anos, independentemente dos fatores de risco; todos os doentes com score de risco de Framingham 10-20%³, independentemente do género²⁹.

O ITB é um método diagnóstico não-invasivo que resulta da razão entre a pressão sistólica do tornozelo com a do braço¹². Para cada membro inferior, o ITB deve ser calculado dividindo-se a maior das pressões da artéria pediosa ou tibial posterior, pela pressão da artéria braquial do membro superior⁵⁵. O ITB pode ser facilmente executado com um eco-Doppler e um esfigmomanómetro²⁹.

Um ITB <0,9 é considerado anormal^{7,17,19,22}, com 70% de sensibilidade e 95% de especificidade para DAP⁵⁶. Um ITB > 1,4 significa a presença de artérias não-compressíveis^{7,17,19}, provavelmente calcificadas, podendo traduzir DAP em doentes com DRC e/ou DM^{7,17}. Com base no valor de ITB, a gravidade da doença é classificada em 3 categorias: ligeira (0,7-0,9), moderada (0,5-0,69) e grave (0,5)^{57,58}. Um ITB entre 1,0 e 1,4 é considerado normal^{7,19}, ainda que atualmente, haja um debate sobre se estes valores deveriam ser diferentes entre sexos ou grupos étnicos¹².

Ishida et al. (2012)⁵⁹ demonstraram que em ambos os sexos o ITB aumenta com a idade até os 60-69 anos, contudo o ITB médio nas mulheres é inferior ao dos homens em todas as idades. Resultados de outros estudos corroboram esta conclusão^{50,60,61}.

Um valor de ITB entre 0,91-0,99 é considerado *borderline*^{7,17,19,22}. Contudo diversos estudos demonstraram que valores entre 0,9-1,0 devem ser considerados anormais e investigados⁵⁰. Foi ainda demonstrado que um ITB <1,0 está fortemente relacionado a risco aumentado de mortalidade CV^{12,50}, principalmente no sexo feminino. Uma meta-análise demonstrou que se o ITB fosse incluído na estratificação de risco de doença CV usando a escala de risco de Framingham, 19% dos homens e 36% das mulheres seriam reclassificados para uma categoria de risco diferente e consequentemente, a abordagem terapêutica seria alterada⁶².

No estudo Health ABC, verificou-se que valores de ITB <0,9 estavam também associados a outras doenças CV em ambos os sexos, e que valores entre 0,9 e 1,0 estavam associados a AVC apenas em mulheres e a uma maior mortalidade CV em ambos os sexos⁵⁰.

O teste de Treadmill pode ser utilizado para confirmar mais objetivamente a limitação funcional pela claudicação e para medir a resposta à terapêutica⁶³, através da avaliação do ITB em repouso e após o exercício^{3,63}. O doente é convidado a caminhar (tipicamente numa passadeira a 3,2 km/hora, com uma inclinação que vai de 4-12%) até ter CI ou até 5 minutos, no máximo. Se ocorrer um decréscimo de ITB em 15-20% decide-se a favor do diagnóstico de DAP³.

O ITB e o índice hálux-braço são igualmente úteis na isquemia crítica, estando associada a pressões sistólicas no tornozelo inferiores a 50 mmHg ou a pressão sistólica do hálux menor que 30 mmHg³.

Adicionalmente, a pressão sistólica segmentar surge como método não-invasivo para detetar estenoses ou oclusões arteriais^{3,63}. A pressão transcutânea de oxigênio também pode ser usada no estudo de doentes com DAP, sendo um método extremamente útil para avaliar a eficácia de tratamento, potencial de cicatrização, assim como na determinação de nível de amputação nos doentes com isquemia crítica³.

Com o eco-doppler poder-se-á avaliar toda a árvore arterial, identificando e quantificando lesões estenosantes, e o seu impacto hemodinâmico^{17,64}. Para além disso, é possível visualizar e medir a espessura íntima-média, atualmente utilizado em inúmeros trabalhos de investigação como um fator preditivo de doença CV e de

prognóstico⁶⁴. Adicionalmente, o eco-doppler é um excelente meio de follow-up de revascularização¹⁰.

A angio-TAC de alta resolução ou angio-RM fornecem uma avaliação detalhada da anatomia vascular, da severidade e da localização da doença, assim como do carácter da lesão¹⁷. Além disso, a angio-TAC também pode definir a calcificação arterial, tornando-se útil no planeamento das terapêuticas mais invasivas. No entanto, uma calcificação densa pode limitar a avaliação da magnitude de uma estenose arterial²⁹. Todavia, é de salientar que a angio-TAC requer uso de radiação ionizante e a administração de contraste iodado, o que limita a sua utilização²⁹.

A angiografia é habitualmente usada no diagnóstico e planeamento terapêutico nos doentes com DAP. Podendo também ser útil para confirmar os achados não-invasivos do eco-doppler e para avaliar os resultados imediatos dos procedimentos endovasculares²⁹.

Não se verificaram diferenças género-específicas na sensibilidade ou acurácia dos exames auxiliares diagnósticos de DAP anteriormente apresentados²⁹.

Tratamentos

A abordagem de um doente com DAP deve ter em consideração o facto de a sua presença servir como um potente preditor para eventos aterotrombóticos sistémicos, sem esquecer a própria morbilidade associada a esta patologia³². Deste modo, a abordagem terapêutica atual da DAP tem como objetivos reduzir o risco de eventos CV adversos, melhorar a capacidade funcional e preservar a viabilidade dos membros³². Como primeira linha de tratamento surgem as modificações do estilo de vida e a terapêutica medicamentosa^{7,15,16}.

Modificações do Estilo de Vida

As alterações no estilo de vida demonstram potencial para reduzir os riscos CV, com poucos efeitos secundários e são de custo relativamente baixo em relação a outros procedimentos ou terapêuticas^{19,32}.

Dado à forte associação entre os hábitos tabágicos e o desenvolvimento e gravidade de DAP, recomenda-se cessação tabágica^{15,31,32,65}. Segundo Armstrong et al. (2014)³¹ doentes com DAP que deixaram de fumar de forma bem-sucedida, apresentam menor taxas de mortalidade e maior sobrevida livre de amputação. Por outro lado, a manutenção dos hábitos tabágicos está associada a um maior risco de

amputação em doentes com CI, menor patência do enxerto e risco acrescido de EAM e morte¹⁵. No entanto, ainda que os benefícios da cessação tabágica sejam frequentemente explicados, muitos doentes com DAP continuam ou retomam os hábitos tabágicos⁶⁵. De tal forma que, terapêuticas farmacológicas tais como a substituição da nicotina, a bupropiona e mais recentemente, a vareniclina, um agonista parcial da nicotina^{32,63}, podem ser usadas concomitantemente com o apoio comportamental³².

O ensaio clínico de Ruiz-Canela et al. (2014)⁶⁶ demonstrou que a dieta mediterrânea apresenta um menor risco para desenvolvimento de DAP, quando comparada com dietas hipocalóricas. Também a redução de peso deve ser recomendada em doentes com excesso de peso, dado que é uma medida eficaz para a prevenção da diabetes e HTA⁴⁰.

O exercício físico deve ser recomendado para todos os doentes com DAP, à exceção daqueles com contraindicações, tais como a existência de úlceras ou queixas álgicas em repouso nos membros inferiores aguardando revascularização³². Para os doentes com CI, um mínimo de 30-45min de treino supervisionado deve ser realizado pelo menos três vezes por semana^{18,63}, por um período mínimo de 12 semanas⁶³. A atividade física de baixa-intensidade pode melhorar a capacidade de caminhar, reduzindo as queixas álgicas^{7,57} e o risco de complicações CV induzidas pelo exercício⁵⁷. Estes benefícios da atividade física decorrem das adaptações à condição isquêmica, designadamente ao nível da macrocirculação e microcirculação⁶⁷. De facto, Hirsch et al.(2012)²⁹ demonstraram que doentes com DAP de ambos os sexos apresentam melhorias clínicas após exercício físico. No entanto, a intensidade dos programas de exercícios não foi especificada. Segundo o estudo de Gardner et al.(2014)⁶⁸ ao avaliar 80 participantes de ambos os sexos com DAP, as mulheres, sobretudo com DM concomitante, apresentam pior resposta à reabilitação física, quando comparadas com mulheres sem DM ou com homens com e sem DM.

Controle de FRCV

Em doentes com DAP e DM, recomenda-se que a Hb1Ac seja inferior a 7%^{3,15,63}, pois demonstrou ser eficaz na redução das complicações microvasculares e parece melhorar os resultados CV⁶³. Para além disso, estudos observacionais sugeriram que a elevação da glicemia capilar em jejum está relacionada com menores taxas de patência vascular e a taxas mais elevadas de complicações em doentes com DM submetidos a angioplastia periférica³². Para além da terapêutica medicamentosa

hipoglicemiante, os doentes com DM devem ser encorajados a ter um cuidado adequado com os pés, incluindo o uso de calçado apropriado, inspeção diária do pé, limpeza da pele e uso de cremes hidratantes tópicos. Além do mais, as lesões cutâneas e úlceras devem ser tratadas com urgência⁶³.

Em doentes com DAP, a terapêutica anti-dislipidémica deve ter como objetivo a redução de LDL para valores inferiores a 100mg/dL e em doentes com um risco muito elevado de eventos isquémicos, são aconselhados níveis menores que 70 mg/dL^{10,18,19}. Assim, o uso de estatinas é recomendado em todos os doentes com DAP^{10,32,69}, independentemente do género. No entanto, as mulheres apresentam menor probabilidade de receber o tratamento adequado com estatinas^{10,70}. O seu uso está associado não só à melhoria do perfil lipídico⁷¹, mas também à redução da probabilidade da ocorrência de eventos CV em doentes com DAP³². De facto, o Heart Protection Study⁶⁹ demonstra que a prescrição diária de 40 mg de sinvastatina em doentes com DAP, diminui os níveis séricos de LDL e reduz a taxa de primeiros eventos vasculares *major* em 22% em doentes com DAP e reduz em 16% os eventos vasculares periféricos, em participantes com e sem DAP. Para além disso, o estudo retrospectivo de Westin et al. (2014)⁴², que englobou 167 mulheres e 213 homens, com isquemia crítica submetidos a angiografia diagnóstica ou terapia endovascular, as estatinas também foram associadas a um aumento da sobrevida livre de amputação e a menores taxas de mortalidade e de eventos vasculares sistémicos, incluindo o AVC e o EAM. Adicionalmente, para averiguar se o uso de estatinas representaria um benefício contra o declínio funcional, o estudo Giri et al. (2006)⁷² envolveu 332 doentes com DAP (em que aproximadamente 38% eram do sexo feminino) e reavaliou-os ao fim de 3 anos. Apesar do tratamento com estatina não ser randomizado, o seu uso foi associado a menor declínio funcional, medido pela *“usual-pace walking velocity”*, caminhada de 6 minutos e *“rapide-pace walking velocity”*. Demonstrou-se, ainda, que o uso de estatinas regula positivamente a síntese de óxido nítrico, aumentando a sua biodisponibilidade, contribuindo para uma maior vasodilatação³². Além disso, o seu uso também revelou potencial para reduzir o *stress* oxidativo, suprimir a inflamação^{32,71} e revelou benefícios na preservação da função endotelial⁷¹. Verificou-se que as atuais terapêuticas anti-dislipidémicas não são eficazes na redução dos níveis séricos de Lp(a), pelo que os inibidores de PCSK9 poderão ser benéficos neste contexto. São no entanto necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade na DAP¹³.

Em doentes com DAP, recomenda-se a redução da TA a níveis inferiores a 140/90 mmHg^{10,63} ou inferiores a 130/80 mmHg em doentes que também apresentem

DM e/ou DRC⁶³. No entanto, o estudo de Bavry et al. (2010)⁷³, obteve os melhores resultados com pressão arterial sistólica de 135 a 145 mmHg e pressão arterial diastólica de 60 a 90 mmHg. Como arma terapêutica, os IECAs (inibidores da enzima conversora da Angiotensina) não só apresentam mecanismos anti-hipertensores, como também potenciam a função endotelial, a redução de *stress* oxidativo e outros efeitos protetores vasculares⁷⁴. Uma meta-análise sobre a utilização de IECAs em doentes com DAP e CI, analisou 6 ensaios clínicos randomizados, englobando 821 doentes (35% do sexo feminino). Globalmente houve um aumento na distância máxima percorrida (diferenças médias de 120,8 metros, IC 95% 2,95-238,68, $p = 0,04$) e do mesmo modo, melhoria da distância percorrida sem dor ($p=0,003$), mas sem alteração no ITB ($p=0,11$)⁷⁵. Apesar das recomendações anti-hipertensivas não serem género-específicas, é de notar que as mulheres apresentam mais efeitos secundários com o uso de IECAs, assim como de contraindicações, tal como a gravidez¹⁰. Além disso, os beta-bloqueadores também podem ser usados como anti-hipertensores em doentes com DAP^{10,63}.

Tratamento Médico

O uso de fármacos antitrombóticos mostrou benefícios na DAP, uma vez que estes apresentam um risco acrescido para desenvolver eventos ateroembólicos^{19,63}. Desta forma, o uso de antiagregantes plaquetários é indicado para todos os doentes com DAP, sendo aconselhado não só a doentes com doença sintomática ou com antecedentes de revascularização ou amputação do membro inferior, como também em doentes assintomáticos, com um ITB $\leq 0,90$ ⁶³. A monoterapia com antiagregantes plaquetários, como a aspirina ou o clopidogrel, parece ser eficaz¹⁹. Sendo que a aspirina, tipicamente em doses diárias entre 75 a 325 mg, está recomendada como terapia antiagregante plaquetária segura e eficaz. Em alternativa, o clopidogrel, em doses diárias de 75 mg, também pode ser usado⁶³. Salienta-se que a dupla antiagregação plaquetária pode ser considerada, caso o doente não exiba risco hemorrágico elevado e apresente um risco CV acrescido⁶³. Mais uma vez, apesar da recomendação do uso destes fármacos não ser género-específica, as mulheres apresentam menor tendência de receber o tratamento adequado^{10,70}. A prescrição de hipocoagulantes, como a varfarina, não está recomendado em doentes com DAP, a não ser que exibam outra indicação para hipocoagulação⁶³.

O cilastazol é um inibidor da fosfodiesterase 3^{15,32}, que apresenta diversas ações benéficas³², tais como a redução da agregação plaquetária e a proliferação de

músculo liso, assim como o aumento da vasodilatação³². Potencia, assim, uma melhoria do quadro clínico em doentes com CI^{32,63}, ao aumentar a sua capacidade para o exercício físico e a distância percorrida^{15,63}, pelo que o seu uso de 100 mg, duas vezes por dia, via oral, está recomendado⁶³. De facto, uma meta-análise de 6 estudos publicados e 3 não-publicados, que incluiu 2251 participantes (532 mulheres), demonstrou que, em geral, o uso de 100mg de cilostazol, duas vezes por dia, melhorou a distância máxima percorrida em 50,7% em comparação com 24,3% de melhoria com o uso de placebo e um aumento absoluto de 42,1 metros em relação ao placebo ($p < 0,001$)⁷⁶. Outros estudos corroboraram os resultados desta meta-análise^{29,77}. No geral, apesar de ser considerado seguro, o cilostazol exhibe efeitos secundários, como diarreia, cefaleia e tonturas, pelo que a durabilidade do tratamento pode ser um problema³². Ainda assim, Hiatt et al. (2008)⁷⁸, após um ensaio clínico que apresentava como objetivo avaliar os efeitos secundários associados ao cilostazol, não encontrou aumento na mortalidade CV ou por qualquer causa.

Adicionalmente, devido à sua semelhança farmacológica com milrinona, o cilostazol não deve ser utilizado em doentes com insuficiência cardíaca³². Não se verificou interações género-específicas no uso deste fármaco^{29,76,77}.

A Pentoxifilina, um derivado de teofilina³², tem um benefício geral reduzido^{63,79}. Como tal, apenas é considerado como tratamento em doentes que não são capazes de receber ou tolerar cilostazol^{19,32} ou antiagregantes plaquetários, funcionando como tratamento de segunda linha para a CI⁶³. Adicionalmente, a sua utilização na isquemia crítica não é vantajosa⁶³.

As prostaglandinas vasodilatadoras orais como o beraprost e o iloprost são ineficazes para melhorar a distância máxima percorrida em doentes com CI⁶³. Todavia, a sua administração parece reduzir as queixas álgicas e facilitar a cicatrização de úlceras em doentes com isquemia crítica, ainda que a sua eficácia apenas tenha sido observada numa pequena percentagem de doentes⁶³.

É de notar que, existem outros fármacos passíveis de serem utilizados em doentes com CI ou Isquemia Crítica, tais como a L-arginina, propionil-L-Carnitina, vitamina E, naftidrofurilo, entre outros, ainda que não apresentem evidência clínica significativa do seu benefício^{3,63}.

Tal como a macrocirculação, a microcirculação cutânea na DAP pode estar alterada, contribuindo para a dor e génese de lesões tróficas. Desta forma, as tentativas de manipular e normalizar estas alterações farmacologicamente, podem

melhorar os resultados da revascularização e podem ser uma opção em doentes em que a revascularização é impossível ou falhou³. Na isquemia crítica, foi proposta a utilização de fatores de crescimento que favorecem a angiogénese, todavia ainda não há evidência da sua eficácia clínica^{52,63}.

Na abordagem terapêutica da isquemia crítica, não se deve esquecer a analgesia, com paracetamol, anti-inflamatórios não-esteroides ou opióides; antibioterapia (se infeção) e cuidados de penso (se úlceras). Os doentes com grau III ou IV, da classificação de Fontaine, podem ainda ser propostos para revascularização dos membros inferiores^{3,52,63} ou para simpatectomia lombar se não apresentarem condições para revascularizar e não forem diabéticos⁵².

Por fim, é de salientar que o sexo feminino tem sido sub-representado nos ensaios clínicos que avaliam a terapia medicamentosa na DAP^{10,29}, representando menos de 30% da população recrutada na maioria destes estudos²⁹.

Tratamento Cirúrgico

Os candidatos à revascularização são os que manifestam claudicação incapacitante ou evidência de isquemia crítica¹⁵ com resposta inadequada à terapia comportamental e farmacológica⁶³. Os principais objetivos da revascularização são atenuar as queixas álgicas em repouso, cicatrizar lesões tróficas, prevenir a amputação e melhorar a função das extremidades inferiores e a qualidade de vida do doente¹².

A revascularização pode ser cirúrgica ou endovascular^{15,17,80}. No entanto, como não são mutuamente exclusivas, poder-se-á optar por uma abordagem combinada⁸⁰. O tipo de revascularização escolhido deve ter em consideração o quadro clínico, extensão das lesões¹⁵ e de perda de tecido, considerações anatômicas específicas, risco anestésico, durabilidade da intervenção, co-morbilidades coexistentes⁸⁰ e estado geral do doente³. O recurso à imagiologia pode auxiliar o seu planeamento, permitindo não só localizar as lesões com indicação para revascularização, como também auxilia na seleção de equipamentos adequados e a escolha do local de acesso arterial¹⁷.

As opções de revascularização cirúrgica convencional envolvem o *bypass* e a endarterectomia³. Já as técnicas endovasculares usadas como abordagem terapêutica desta doença aterosclerótica incluem a angioplastia com balão com ou sem fármaco, angioplastia com stents com ou sem fármaco, angioplastia com endoprótese, tromboendarterectomia percutânea e a trombólise³.

A revascularização clássica está associada a mais complicações pós-operatórias e a um período de convalescença mais longo. No entanto, quando comparada com a revascularização endovascular a sua patência a médio e longo prazo é superior^{80,81}.

As principais vantagens das intervenções endovasculares são a menor morbidade e estadias hospitalares mais curtas. Como desvantagens surgem a menor durabilidade quando comparado com a cirurgia *bypass*⁸⁰.

Segundo as diretrizes da TASC II³, a revascularização endovascular é o tratamento de eleição nas lesões TASC A/B e a intervenção cirúrgica é reservada para as lesões TASC C/D, sendo que as lesões tipo A são as que evidenciam melhores resultados com os procedimentos endovasculares. Contudo, com o desenvolvimento tecnológico e com a experiência clínica, alguns estudos recentes demonstraram eficácia no tratamento endovascular em algumas lesões TASC C/D¹⁵. No entanto, é de notar que um doente com DAP pode apresentar mais do que um tipo de lesão em simultâneo, pelo que a decisão terapêutica deve ser individual e adequada ao contexto do doente³.

Um estudo de coorte⁸², comparou a revascularização endovascular versus reconstrução aberta em homens e mulheres com doença aortoilíaca, em que 86 participantes (35% do sexo feminino) destes foram submetidos a *bypass* aorto-bifemoral ou *bypass* ileo-femoral e 83 participantes (43% do sexo feminino) foram submetidos a técnicas endovasculares. Neste estudo, as taxas de patência secundária (97% versus 95%), *limb-salvage* (98% versus 98%) e sobrevida a longo prazo (80% versus 80%) foram comparáveis. Todavia, a patência primária aos 3 anos foi significativamente maior para a cirurgia convencional (93% versus 74%, $p=0,002$). Não foram descritas diferenças significativas entre os géneros.

As mulheres têm sido amplamente sub-representadas em estudos sobre a revascularização na DAP^{29,53,54,82}, representando apenas 32% dos participantes dos ensaios clínicos randomizados²⁹, levando a que a decisão terapêutica no sexo feminino seja maioritariamente influenciada pelos resultados obtidos no sexo masculino¹⁰. Para além disso, embora as opções de tratamento sejam semelhantes para ambos os sexos, as mulheres são menos frequentemente indicadas para revascularização^{10,29} e surgem mais frequentemente em estadios avançados¹⁰. Numa análise retrospectiva⁸³ com 97 mulheres e 122 homens com isquemia crítica, submetidos a angiografia entre 2006 e 2010, o sexo feminino exibiu uma probabilidade

mais elevada de exibir doença femoro-poplítea (63% vs 51%, $p = 0,02$) e doença infrainguinal segmentar (77% versus 67%, $p=0,02$) quando comparada com o sexo masculino. Do mesmo modo, na análise retrospectiva de Stavroulakis et al. (2015)⁵⁴, com 184 mulheres e 333 homens submetidos à colocação de um *stent* primário em lesões femoro-poplíteas, o sexo feminino apresentou envolvimento poplíteo e oclusões totais mais frequentemente que o sexo masculino ($p=0,001$ e $p=0,043$, respectivamente).

Segundo o estudo retrospectivo de Lo et al. (2014)⁸⁴, com 1,797,885 participantes (44% do sexo feminino) com claudicação ou isquemia crítica, as mulheres foram mais frequentemente submetidas a procedimentos endovasculares tanto para CI (47% versus 41%, OR, 1,27, IC 95%, 1,25-1,28, $p < 0,01$), como para a isquemia crítica (21% versus 19%, OR, 1,14; % CI, 1,13-1,15; $p < 0,01$), em relação à revascularização cirúrgica convencional.

A mulher está também associada a piores “*outcomes*” após procedimentos de revascularização dos membros inferiores^{10,11}, apresentando mais complicações com a ferida pós-operatória^{8,10,49}, menores taxas de patência do enxerto^{10,29,49} e maior probabilidade de reestenose⁵⁴. Efetivamente, segundo Vouyouka et al. (2010)⁴⁵, o sexo feminino apresenta maior risco de hemorragia (10,6% versus 8,2%), infecção (3,2% versus 2,9%) e amputações, quando comparado com o sexo masculino, após procedimento endovascular ou cirurgia vascular. A doença mais avançada, idade mais tardia de diagnóstico^{29,53}, o menor calibre das artérias^{23,29}, fatores psicossociais estão associados a piores resultados cirúrgicos no sexo feminino²⁹. Também na análise retrospectiva de Stavroulakis et al. (2015)⁵⁴, o gênero feminino foi associado a uma menor patência secundária e à reestenose mais frequente nas lesões TASC C/D na doença femoro-poplítea, ainda que em termos de patência primária do *stent* a longo prazo o resultado foi comparável entre sexos. Já o estudo prospectivo Ballotta et al. (2012)⁵³, que envolveu 1333 participantes (37,2% do sexo feminino) submetidos a *bypass* infrainguinal com enxerto preferencial de veias autólogas, demonstrou que o sexo por si só, não influencia o resultado da revascularização dos membros inferiores, podendo alcançar patência e taxas de *limb-salvage* estatisticamente semelhantes. Do mesmo modo, as taxas de morbidade e de mortalidade eram similares entre os gêneros.

Amputação

A maioria dos doentes com DAP subclínica ou com CI apresentam baixo risco para amputação¹⁵. Ainda assim, as taxas de amputação dos membros inferiores têm decrescido ao longo dos tempos, em ambos os sexos⁸⁴. Mas quando são necessárias, a preservação da funcionalidade do membro inferior deve ser encorajada, pelo que a amputação deve ser a mais conservadora e distal possível⁸⁵. No entanto, com a análise retrospectiva da base de dados do Nationwide Inpatient Sample de 2007, Lefebvre e Chevan reportaram que o sexo masculino apresenta com maior frequência amputações transtibiais (58,8%) do que amputações transfemorais (41,2%). Já o sexo feminino é submetido mais frequentemente a amputação transfemoral (52,9%) em comparação à amputação transtibial (47,1%)⁸⁶.

O sexo feminino apresenta maior probabilidade de amputação^{29,87}. Contudo, na revisão bibliográfica de Peek (2011)⁸⁸ é referido que o sexo masculino é mais propenso a sofrer amputação associada à DM, mas que o sexo feminino apresenta taxas de mortalidade imediata e a longo prazo superiores após amputação: 37,7 óbitos por 1000 amputações em comparação com 29,7 mortes por 1000 amputações entre os homens. Além disso, os homens são mais jovens do que as mulheres no momento da amputação, independentemente do nível de amputação⁸⁸. No geral, os diabéticos continuam a necessitar de amputação 6 vezes mais que os não-diabéticos⁸⁹.

Prognóstico e Qualidade de Vida

As doentes do sexo feminino com DAP, apresentam menor qualidade de vida quando comparadas com os doentes do sexo masculino⁷. Adicionalmente, também apresentam um declínio funcional mais rápido que as mulheres sem DAP²⁹ e quando comparadas com os homens com ou sem a mesma patologia^{11,29,90}. Várias razões possíveis foram levantadas para o desempenho funcional inferior das mulheres, incluindo a menor força dos membros, a resistência cardiopulmonar mais reduzida e a redução da saturação de oxigênio da hemoglobina em mulheres com DAP, quando comparadas com homens com a mesma doença⁹⁰. Fatores tais como maior esperança de vida, vasos sanguíneos com menor diâmetro^{15,29}, apresentação atípica nas mulheres e diagnóstico tardio, também parecem favorecer o seu pior prognóstico^{15,49}. Segundo Collins et al. (2006)⁹¹, num estudo que envolvia 403 doentes, mulheres com DAP apresentam menor capacidade para caminhar que mulheres sem a mesma patologia e de que homens com DAP. Do mesmo modo, um estudo longitudinal com doentes com DAP que foram seguidos até 4 anos, demonstra que as mulheres com

DAP têm taxas mais elevadas de perda de mobilidade e declínio funcional do que os homens com a mesma patologia⁹². Globalmente, a mortalidade é maior nas mulheres com DAP do que nos homens (58% versus 42%)⁹³. Além do mais, o sexo feminino exhibe taxas de mortalidade mais elevadas após procedimentos de revascularização que o sexo masculino^{22,37,84}, ainda que no geral, as taxas de mortalidade intra-hospitalar tenham diminuído⁸⁴.

Conclusão

Apesar dos últimos progressos, a DAP subclínica continua a ser subvalorizada, principalmente na mulher. Desta forma, o sexo feminino continua a ser menos rastreado para esta condição crónica e como tal apenas procura ajuda de profissionais de saúde quando surgem complicações mais severas como a isquemia crítica, contribuindo assim para os piores resultados pós-revascularização, para a taxa mais elevada de amputação, pior prognóstico e qualidade de vida. Assim, era benéfico o estabelecimento de normas clínicas que favorecessem a identificação precoce dos fatores de risco e da própria doença, a tempo de prevenir a evolução natural da doença.

Além disso, o sexo feminino continua sub-representado em estudos sobre DAP, permanecendo muitas características género-específicas por esclarecer. Desta forma, é essencial uma maior inclusão de mulheres em futuros ensaios clínicos, entre outros, para que a decisão terapêutica seja mais adaptada ao sexo feminino.

Referências Bibliográficas

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
2. Giugliano G, Sannino A, Brevetti L, et al. Ankle/brachial index to everyone. *BMC Surg*. 2012;12 Suppl 1(Suppl 1):S18. doi:10.1186/1471-2482-12-S1-S18.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45(1):S5-S67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
4. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(4):583-589. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01123.x.
5. Hedayati N, Brunson A, Li C-S, et al. Do Women Have Worse Amputation-Free

- Survival Than Men Following Endovascular Procedures for Peripheral Arterial Disease? An Evaluation of the California State-Wide Database. *Vasc Endovascular Surg.* 2015;49(7):166-174. doi:10.1177/1538574415608269.
6. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
7. Pollak AW. PAD in Women: the Ischemic Continuum. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(6):1-7. doi:10.1007/s11883-015-0513-x.
8. Vavra AK, Kibbe MR. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5(6):669-683. doi:10.2217/whe.09.60.
9. Dipnarine K, Barak S, Martinez CA, Carmeli E, Stopka CB. Pain-free treadmill exercise for patients with intermittent claudication: Are there gender differences? *Vascular.* 2016;24(3):304-314. doi:10.1177/1708538115592800.
10. Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:115-128. doi:10.2147/VHRM.S45181.
11. Hiramoto JS, Katz R, Weisman S, Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):1-10. doi:10.1161/JAHA.113.000651.
12. Hiramoto J, Peacock. Diagnosis and management of peripheral artery disease in women. *Int J Womens Health.* 2012;4(1):625. doi:10.2147/IJWH.S31073.
13. Forbang NI, Criqui MH, Allison MA, et al. Sex and ethnic differences in the associations between lipoprotein(a) and peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):453-458. doi:10.1016/j.jvs.2015.08.114.
14. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1249-1257. doi:10.1016/j.jvs.2014.02.045.
15. Huynh TTT, Choi L. Limb salvage in women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2013;9(2):84-89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23805340>.
16. Aronow WS. Peripheral arterial disease in women. *Maturitas.* 2009;64(4):204-211. doi:10.1016/j.maturitas.2009.10.001.
17. Thukkani AK, Kinlay S. Endovascular Intervention for Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1599-1613. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303503.
18. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Sur. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526.
19. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):2020-2045. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.023.

20. Wang GJ, Shaw PA, Townsend RR, et al. Sex Differences in the Incidence of Peripheral Artery Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2 suppl 1):S86-S93. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002180.
21. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS. Hormone replacement therapy is associated with a decreased prevalence of peripheral arterial disease in postmenopausal women. *Ann Vasc Surg*. 2012;26(3):411-418. doi:10.1016/j.avsg.2011.10.012.
22. Garcia M, Miller VM, Gulati M, et al. Focused Cardiovascular Care for Women: The Need and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):226-240. doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.001.
23. Campbell KR. *Women and Cardiovascular Disease: Addressing Disparities in Care*. IMPERIAL COLLEGE PRESS; 2014. doi:10.1142/9781783265022_fmatter.
24. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(4):319-327. doi:10.1007/s10557-015-6596-3.
25. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, et al. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):2-9; discussion 9. doi:10.1016/j.jvs.2006.08.048.
26. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-1340. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
27. Kröger K, Dragano N, Stang A, et al. An unequal social distribution of peripheral arterial disease and the possible explanations: results from a population-based study. *Vasc Med*. 2009;14(4):289-296. doi:10.1177/1358863X09102294.
28. Nguyen LL, Henry AJ. Disparities in vascular surgery: Is it biology or environment? *J Vasc Surg*. 2010;51(4 SUPPL.). doi:10.1016/j.jvs.2010.02.003.
29. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, et al. A call to action: Women and peripheral artery disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2012;125(11):1449-1472. doi:10.1161/CIR.0b013e31824c39ba.
30. Grenon SM, Cohen BE, Smolderen K, Vittinghoff E, Whooley MA, Hiramoto J. Peripheral arterial disease, gender, and depression in the Heart and Soul Study. *J Vasc Surg*. 2014;60(2):396-403. doi:10.1016/j.jvs.2014.02.013.
31. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2014;60(6):1565-1571. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.064.
32. Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological Treatment and Current Management of Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1579-1598. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303505.
33. He Y, Jiang Y, Wang J, Fan L, Li X, Hu FB. Prevalence of peripheral arterial

- disease and its association with smoking in a population-based study in Beijing, China. *J Vasc Surg.* 2006;44(2):333-338. doi:10.1016/j.jvs.2006.03.032.
34. Eraso LH, Fukaya E, Xie D, Sha D, Section VM. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):704-711. doi:10.1177/2047487312452968.Peripheral.
35. Machado A, Nicolau R, Dias CM. Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). *Rev Port Pneumol.* 2009;15(6):1005-1027. doi:10.1016/S0873-2159(15)30191-4.
36. Gardner AW. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(11):1695-1698. doi:10.1249/01.MSS.0000035043.05178.58.
37. Wisman PP, Tangelder MJ, Van Hattum ES, De Borst GJ, Moll FL. Young women with PAD are at high risk of cardiovascular complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(4):441-445. doi:10.1016/j.ejvs.2012.01.006.
38. Van Den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Tanis BC, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost.* 2003;1(3):439-444. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L137567972%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=15387933&id=doi:&title=The+RATIO+study%3A+oral+contraceptives+and+the+risk+of+peripheral+arterial+disease+in+young+wom>.
39. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, DeSalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1981-1987. doi:10.2337/diacare.28.8.1981.
40. Vitale C, Miceli M, Rosano GMC. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric.* 2007;10(sup2):16-20. doi:10.1080/13697130701602712.
41. Noblat ACB, Lopes MB, Lopes GB, Lopes AA. Complications of hypertension in men and women seen in a referral outpatient care unit. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(4):314-9-13. doi:/S0066-782X2004001600006.
42. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association Between Statin Medications and Mortality, Major Adverse Cardiovascular Event, and Amputation-Free Survival in Patients With Critical Limb Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):682-690. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.073.
43. Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg.* 2013;57(4 SUPPL.):18S-26S. doi:10.1016/j.jvs.2012.10.115.
44. Stöckl D, Döring A, Thorand B, et al. Reproductive factors and its association with peripheral arterial disease in women aged 52-81 years: The KORA F4 study. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):224-229. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.035.
45. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1196-1202.

doi:10.1016/j.jvs.2010.05.106.

46. Holzer G, Koschat MA, Kicking W, Clementi W, Holzer LA, Metka MM. Reproductive factors and lower extremity arterial occlusive disease in women. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(8):505-511. doi:10.1007/s10654-007-9156-8.
47. Weissgerber TL, Turner ST, Bailey KR, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for peripheral arterial disease decades after pregnancy. *Atherosclerosis.* 2013;229(1):212-216. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.012.
48. Vidula H. Biomarkers of Inflammation and Thrombosis as Predictors of Near-Term Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):85. doi:10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00003.
49. Hiramoto JS, Owens CD, Kim JM, et al. Sex-based differences in the inflammatory profile of peripheral artery disease and the association with primary patency of lower extremity vein bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):387-395. doi:10.1016/j.jvs.2012.01.059.
50. Hiramoto JS, Katz R, Ix JH, et al. Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Vascular.* 2014;22(2):142-148. doi:10.1177/1708538113476023.
51. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185-1191. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.004.
52. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002938. doi:10.1161/JAHA.115.002938.
53. Ballotta E, Gruppo M, Lorenzetti R, Piatto G, Dagiau G, Toniato A. The impact of gender on outcome after infrainguinal arterial reconstructions for peripheral occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2012;56(2):343-352. doi:10.1016/j.jvs.2012.01.040.
54. Stavroulakis K, Donas KP, Torsello G, Osada N, Schönefeld E. Gender-related long-term outcome of primary femoropopliteal stent placement for peripheral artery disease. *J Endovasc Ther.* 2015;22(1 PG-31-37):31-37. doi:10.1177/1526602814564382.
55. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-2909. doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbc.
56. McDermott MM. Lower Extremity Manifestations of Peripheral Artery Disease: The Pathophysiologic and Functional Implications of Leg Ischemia. *Circ Res.* 2015;116(9):1540-1550. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303517.
57. Brenner I, Parry M, Brown CA. Exercise Interventions for Patients with Peripheral Arterial Disease: A Review of the Literature. *Phys Sportsmed.* 2012;40(2):41-55. doi:10.3810/psm.2012.05.1964.
58. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(2):229-234.

doi:10.2147/vhrm.2007.3.2.229.

59. Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol.* 2012;21(6):712-718. doi:10.1177/2047487312462822.
60. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Inoue F. Characteristics of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese children. *Eur J Pediatr.* 2006;165(9):625-629. doi:10.1007/s00431-006-0135-y.
61. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott M, Goff DC. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). 2007;45(2):319-327. doi:10.1016/j.jvs.2006.10.032.
62. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208. doi:10.1001/jama.300.2.197.
63. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;127(13):1425-1443. doi:10.1161/CIR.0b013e31828b82aa.
64. Mattace-Raso FUS. Gender differences in arterial structure and function. Are men really from Mars and women from Venus? *Artery Res.* 2009;3(4):148-150. doi:10.1016/j.artres.2009.10.186.
65. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, et al. Effectiveness of a Smoking Cessation Program for Peripheral Artery Disease Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2105-2112. doi:10.1016/j.jacc.2010.07.031.
66. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, Salas-Salvadó J, Martínez-González M. Association of Mediterranean Diet With Peripheral Artery Disease: The PREDIMED Randomized Trial. *JAMA.* 2014;311(4):415-417. doi:10.1001/jama.2013.280618.
67. Yang HT, Prior BM, Lloyd PG, et al. Training-induced vascular adaptations to ischemic muscle. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl 7(SUPPL. 7):57-70. doi:10.1002/iub.464.
68. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM. Diabetic women are poor responders to exercise rehabilitation in the treatment of claudication. *J Vasc Surg.* 2014;59(4):1036-1043. doi:10.1016/j.jvs.2013.10.058.
69. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg.* 2007;45(4):645-654.e1. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.054.
70. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Wahlberg E. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with

- peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(1):39-46. doi:10.1097/HJR.0b013e32831c1383.
71. Ishimitsu T, Ohno E, Ueno Y, et al. Effects of atorvastatin and ezetimibe on endothelial function in dyslipidemic patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(5):704-710. doi:10.1007/s10157-013-0904-7.
72. Giri J, McDermott MM, Greenland P, et al. Statin Use and Functional Decline in Patients With and Without Peripheral Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):998-1004. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.052.
73. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among Hypertensive Patients With Concomitant Peripheral and Coronary Artery Disease: Findings From the International VErapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010;55(1):48-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240.
74. Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, et al. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(5):453-460. doi:10.1001/jama.2012.216237.
75. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2013;231(2):283-290. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037.
76. Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA, McDermott M. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2010;15(3):181-188. doi:1358863X10361545 [pii]r10.1177/1358863X10361545.
77. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2008;(1):CD003748. doi:10.1002/14651858.CD003748.pub3.
78. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg.* 2008;47(2):330-336. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.009.
79. Creager M a, Pande RL, Hiatt WR. A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2008;13(1):5-13. doi:10.1177/1358863X07084910.
80. Vartanian SM, Conte MS. Surgical Intervention for Peripheral Arterial Disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1614-1628. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303504.
81. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):65-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17583176>.
82. Kashyap VS, Pavkov ML, Bena JF, et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: Endovascular therapy rivals open reconstruction. *J Vasc Surg.* 2008;48(6):1451-1457.e3. doi:10.1016/j.jvs.2008.07.004.
83. McCoach CE, Armstrong EJ, Singh S, et al. Gender-related variation in the clinical presentation and outcomes of critical limb ischemia. *Vasc Med.* 2013;18(1):19-26. doi:10.1177/1358863X13475836.

84. Lo RC, Bensley RP, Dahlberg SE, et al. Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2014;59(2):409-418.e3. doi:10.1016/j.jvs.2013.07.114.
85. Dorresteijn J a N, Kriegsman DMW, Valk GD. Complex interventions for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(1):CD007610. doi:10.1002/14651858.CD007610.pub2.
86. Lefebvre KM, Chevan J. Sex disparities in level of amputation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(1):118-124. doi:10.1016/j.apmr.2010.10.005.
87. Lindgren H, Gottsäter A, Hermansson K, Qvarfordt P, Bergman S. Gender differences in outcome after stent treatment of lesions in the femoropopliteal segment. *Scand J Surg.* 2012;101(3):177-183.
88. Peek ME. Gender differences in diabetes-related lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(7):1951-1955. doi:10.1007/s11999-010-1735-4.
89. Ahmad N, Thomas GN, Gill P, Torella F. The prevalence of major lower limb amputation in the diabetic and non-diabetic population of England 2003-2013. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2016;13(5):348-353. doi:10.1177/1479164116651390.
90. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Blevins SM, Nael R, Afaq A. Sex differences in calf muscle hemoglobin oxygen saturation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2009;50(1):77-82. doi:10.1016/j.jvs.2008.12.065.
91. Collins TC, Suarez-Almazor M, Bush RL, Petersen NJ. Gender and peripheral arterial disease. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(2):132-140. <http://www.jabfm.org/cgi/reprint/19/2/132%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006334355>.
92. McDermott MM, Ferrucci L, Liu K, et al. Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):707-714. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.042.
93. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update : A Report from the American Heart Association.* Vol 131.; 2015. doi:10.1161/CIR.0000000000000152.